Aus der Klinik für Hautkranke zu Gießen
Direktor: Prof. A. Jesionek

STANFORD UNIVERSITY LIBRARY
SEP
8
1928

Ueber das Verhalten der Haut schilddrüsenloser Tiere

Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Hessischen
Ludwigs-Universität zu Gießen

vorgelegt von

Andreas Popper
aus Oradea (Siebenbürgen)

Gießen 1927

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Hessischen Landesuniversität zu Gießen

*

Referent: Privatdozent Dr. St. Rothman

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis.

Seite

I. Literarische Grundlagen 7

II. Eigene Versuche 12

1. Quellung 12

2. Entquellung 19

3. Haarfettproduktion 23

I. Literarische Grundlagen.

H. Eppinger hat in seiner Monographie über das menschliche Ödem als erster die Bedeutung der Schilddrüse für den Wasserhaushalt des Organismus und gleichzeitig die Bedeutung der extrarenalen Faktoren für die Entstehung des Ödems klinisch und experimentell einer systematischen Untersuchung unterworfen. Er fand, daß thyreoprive Tiere und myxödematöse Menschen das zugeführte Wasser und Kochsalz in den Interzellularspalten ihrer Organe gierig aufnehmen und dort festhalten. Infolge des verlangsamten Eiweißabbaues sei die Zahl der kleineren osmotisch wirksamen Moleküle geringer und damit auch die osmotische Druckdifferenz zwischen Zellen und Gewerbsspalten geringer als normal. Auf diese Weise sei die träge Wasser- und Salzbewegung bei Myxödematösen zu erklären. Auch normalerweise halten Menschen und Tiere zunächst etwas Wasser und Kochsalz nach Zufuhr größerer Mengen in den Geweben zurück; die Ausscheidung von etwa $^1/_3$ des per os oder intravenös zugeführten Materials sei immer stark verzögert. Durch Verabreichung von Schilddrüsensubstanz werde die Zelle befähigt, die vorgelagerten Nahrungsbestandteile rascher in Arbeit zu nehmen, sie in osmotisch wirksame kleine Moleküle abzubauen, wodurch Wasser und Salze eine erhöhte Beweglichkeit erlangen. Der Basedowkranke habe die Fähigkeit zur Retention des Kochsalzes und des Wassers völlig verloren. In dieser Darstellung greift Eppinger auf die älteren Arbeiten der Schule von Magnus zurück, nach denen die Haut und das Unterhautzellgewebe als Depotorgane für Wasser und Kochsalz eine hervorragende Rolle spielen. Im Überschuß zugeführtes Wasser wird in erster Linie von der Muskulatur, dann von der Haut aufgenommen; nach abundanter Flüssigkeitszufuhr kann ein Sechstel des retinierten Wassers in der Haut wiedergefunden werden. (Engels.) Bei der Zufuhr geringerer Wassermengen scheint die Haut verhältnismäßig eine noch größere Rolle in der Retention des

Wassers zu spielen. Umgekehrt wird der Wasserverlust des Organismus bei Wasserentziehung aus dem Wasserdepot der Haut gedeckt (Sakata). Bei krankhaften Wasserretentionen des Menschen z. B. bei alimentärer Wasserretention der Kleinkinder partizipiert an der Wasseraufnahme die Haut an erster Stelle, wie die folgende Tabelle von Tobler und Bessau zeigt.

Wassergehalt

100 g fettfreie Substanz	Skelett	Muskel	Haut	Innere Organe
normal	64,0	80,4	81,37	86,34
Wasserretention	70,45	87,87	92,52	89,52

Noch größer ist die Bedeutung der Haut und des Unterhautzellgewebes als Kochsalzdepot. Nach den Untersuchungen von Wahlgren und von Padtberg aus dem Institut von Magnus enthält die Haut von allen Organen sowohl absolut wie relativ das meiste Kochsalz. Berechnet man den absoluten Chlorgehalt der einzelnen Organe, so ergibt sich, daß die Haut 35%, also mehr als $^1/_3$ des gesamten Körperchlors enthält (Wahlgren).[1]) Bei Einverleibung größerer Kochsalzmengen findet Padtberg, daß die Haut, die etwa 16% des gesamten Körpergewichtes ausmacht, an der Aufnahme des retinierten Kochsalzes nicht etwa nur entsprechend ihres Anteils am Körpergewicht beteiligt ist, sondern daß sie wesentlich mehr Kochsalz aufnimmt. In fünf verschiedenen Versuchen an Hunden wurden von Padtberg 28% bzw., 28% bzw., 42% bzw., 74% bzw., 77% des gesamten retinierten Chlors in der Haut wiedergefunden. Dabei ging die Chloraufnahme ganz unabhängig von der Wasseraufnahme vor sich: zweimal blieb der Wassergehalt der Haut unverändert, zweimal nahm er zu, einmal ab. Auch die Abgabe von Kochsalz und die Abgabe von Wasser aus der Haut sind voneinander unabhängige Prozesse (Sakata).

Gerade durch diese völlige Unabhängigkeit der Wasser- und Kochsalzaufnahme bzw. -Abgabefähigkeit ist die Haut besonders ausgezeichnet. Eine besondere Bedeutung kommt dem Umstand zu, daß die einseitige Wasser- oder die einseitige Kochsalzanreicherung bzw. -Verarmung in der

[1]) In den meisten Versuchen wird die Menge des Kochsalzes aus Bestimmungen der Chlormenge berechnet. In der Tat dürfen praktisch die sehr geringen Chlormengen, die nicht an Natrium, sondern an andere Kationen (besonders an Kalium) gebunden sind, vernachlässigt werden.

Haut, im Gegensatz zu den inneren Organen, sich ohne jede Funktionsstörung vollziehen kann. Auf dieser Fähigkeit der Haut dürfte es beruhen, daß bei pathologischen Wasserretentionen, wie z. B. bei Nierenkranken, nicht etwa immer eine physiologische Kochsalzlösung retiniert wird (Siebeck).

Bei Kochsalzentzug (kochsalzarme Kost) fand Padtberg in Versuchen an Hunden, daß der allergrößte Teil des Kochsalzverlustes von der Haut gedeckt wird. Im ersten Versuche Padtbergs gingen rund 11%, im zweiten rund 21% des gesamten Körperchlors verloren; diese Verluste wurden bis zu 90% bzw. bis zu 60% von der Haut gedeckt. Trotz dieser enormen Verluste blieb die Haut relativ am chlorreichsten unter allen Organen, indem sie noch mehr als $^1/_4$ des gesamten Körperchlors enthielt. Ähnliche Befunde hat neuerdings auch Sakata erhoben.

Auf Grund dieser Versuche glaubt Eppinger annehmen zu dürfen, daß Wasser und Kochsalz bei hypothyreoiden Zuständen vorwiegend im Bindegewebe der Haut und der Subkutis zurückgehalten und auf diese Weise der Ausscheidung durch die Nieren entzogen wird. Die trägere Wasser- und Kochsalzbewegung wirke sich vor allem in der Haut und dem Unterhautzellengewebe aus, die bei Schilddrüsenmangel Wasser und Kochsalz besonders gierig, geradezu schwammartig an sich reißen und festhalten. Bei thyreopriven Hunden finde man sogar eine grob sichtbare Hemmung der Resorption von Kochsalzlösungen, die subkutan eingespritzt worden sind. Schilddrüsensubstanz wirke belebend auf das Schwammorgan daher ihre diuretische Wirkung bei Ödemkranken. Schon die makroskopische Beschaffenheit der Haut bei Myxödem einerseits, bei Morbus Basedow andererseits lasse ihre extrem verschiedene Wasseraufnahmefähigkeit erkennen: Die Haut der Basedow-Kranken sei dünn, zart, elastisch und gut durchblutet, eine Haut, die zur Aufnahme von Ödemflüssigkeit wenig prädisponiert erscheine; die Myxödemhaut dagegen sei dick, sukkulent und habe entschieden Ähnlichkeit mit der Haut von Ödemkranken.

Nach Schade ist die besondere Wasser- und Salzaufnahmefähigkeit eine generelle Eigenschaft des Bindegewebes, d. h. der ganzen extrazellulären Gewebsmasse. Nach der Auffassung Schades kommt der Haut nur insofern eine Sonderstellung zu, als sie unter allen Organen die größten Bindegewebsmassen in sich beherbergt. Die Wasseraufnahme

und -abgabe im Bindewebe folge den physikochemischen Gesetzen der Quellung und Entquellung. Die Neutralsalze beeinflussen die Wasseraufnahme entsprechend der Hofmeisterschen Reihe; Zusatz von H- und OH-Ionen ergibt die typischen Quellungskurven, die aus der kolloidchemischen Untersuchung der Gelatine bekannt sind. Bereits kleine Unterschiede der Salz- und Säurekonzentrationen verändern die Quellung des Bindegewebes recht beträchtlich, ebenso wie Verschiedenheiten der mechanischen Druckverhältnisse. Die Salzaufnahme durch das Bindegewebe wird von Schade im Sinne einer Adsorption gedeutet. Ebenso wie bei anderen Kolloiden (Hofmeister) seien auch im Bindegewebe Wasseraufnahme und -abgabe (Quellung und Entquellung) einerseits und Salzaufnahme (Adsorption) andererseits voneinander unabhängige Prozesse.

Wenn wir die Ergebnisse der Arbeiten von Magnus und seiner Schüler, von Eppinger und von Schade zusammenfassend überblicken, so ergibt sich folgendes Bild: Die Haut und das Unterhautzellgewebe vermögen als der Hauptsitz der extrazellulären Gewebsmassen normaler Weise, dank ihrer kolloidchemischen Eigenschaften, große Wasser- und Salzmengen zu speichern und im Bedarfsfalle wieder abzugeben. Im hohen Grade ist diese Fähigkeit der Haut und des Unterhautzellgewebes von der Menge des im Blute kreisenden Schilddrüsenhormons abhängig. Wird das Schilddrüsenhormon in großen Mengen produziert, wie bei Morbus Basedow oder in größeren Mengen dem Körper zugeführt, so sind Wasser- und Kochsalzretention im Hautgewebe auf ein Minimum reduziert. Die normalen kolloidchemischen Verhältnisse werden dabei in erster Linie durch Verschiebung der osmotischen Kräfte gestört. Umgekehrt bringt der Schilddrüsenmangel solche osmotische Veränderungen mit sich, die die Wasserspeicherung und Salzanreicherung durch die Bindegewebskolloide begünstigen. Es müßte demnach beim Schilddrüsenmangel eine erhöhte Wasser- und Salzaufnahmefähigkeit nachweisbar sein, eine Veränderung, die mit dem klinischen Bild der myxödematösen Hautveränderungen möglicherweise in engem Zusammenhange steht.

Solchen Gedankengängen folgend hat Königstein Quellungsversuche an der Haut thyreoidektomierter Meerschweinchen und Hunden vorgenommen. Seine Resultate entsprechen den dargestellten Anschauungen insofern, als er die Quellungsfähigkeit der Haut thyreoidektomierter Tiere in ver-

dünnten Säuren stark erhöht fand. Die Quellbarkeit in Laugen fand Königstein nach der Thyreoidektomie nicht erhöht. Der Wassergehalt der Cutis wurde nach der Schilddrüsenentfernung beim Meerschweinchen nicht größer, bei Hunden ließ sich eine leichte Wasservermehrung nachweisen. Eine relative Wasseranreicherung im Unterhautzellgewebe auf Kosten des verschwundenen Fettes war regelmäßig vorhanden.

Nach den Untersuchungen von Schade sind im Bindegewebe zweierlei Anteile nach ihrem Quellungsverhalten zu unterscheiden: Die kollagenen Fasern und die interfibrilläre Grundsubstanz. Diese Anteile verhalten sich bei jeder Milieuveränderung antagonistisch. Änderungen, die die kollagenen Fasern am stärksten zur Quellung bringen, wirken auf die interfibrilläre Grundsubstanz wenig oder gar nicht quellend und umgekehrt, Änderungen, die die kollagenen Fasern stark entquellen, haben auf die Grundsubstanz eine quellende Wirkung.

Diese Verhältnisse sind von Schade in der Weise festgestellt worden, daß er einerseits das Quellverhalten von Bindegewebsarten prüfte, die fast ausschließlich aus Grundsubstanz bestehen wie das Bindegewebe des Nabelstranges, andererseits Bindegewebsarten, die sich praktisch nur aus kollagenen Fasern zusammensetzen, wie Sehnen.

Der Antagonismus zwischen Quellverhalten der Bindegewebsgrundsubstanz und kollagenen Fasern ist am deutlichsten bei der Säure- und Laugequellung. Die Grundsubstanz zeigt in Säuren eine geringe, die kollagene Fasersubstanz eine äußerst starke Quellung. In Laugen quillt die Grundsubstanz stark an, die kollagene Fasersubstanz nur wenig.

Wenn also Königstein bei thyreoidektomierten Tieren in der Haut eine Erhöhung der Quellbarkeit in Säuren findet, nicht aber in Laugen, so ist daraus zu folgern, daß durch Entfernung der Schilddrüse die Wasseraufnahmefähigkeit der kollagenen Fasern erhöht wird, dagegen die Quellbarkeit der Grundsubstanz unbeeinflußt bleibt.

Auf Grund ähnlicher Gedankengänge wie Königstein, habe ich eine Prüfung des Quellvermögens der Haut bei thyreoidektomierten Tieren vorgenommen. Dabei habe ich mich auf die Säurequellung beschränkt, vor allem deshalb, weil bei der Säurequellung auch normalerweise die höchsten Ausschläge zu beobachten sind und infolgedessen auch unter

pathologischen Bedingungen bei der Säurequellung die größten Abweichungen erwartet werden können, die offenbar weit außerhalb der Fehlergrenzen liegen. Sodann haben die inzwischen erschienenen kurzen Veröffentlichungen Königsteins in dem Sinne gesprochen, daß Abweichungen am ehesten bei der Säurequellung zu finden sind.

II. Eigene Versuche.

1. Quellung.

Im ganzen wurden 17 Quellungsversuche an 11 Kaninchen durchgeführt. Fünf Tiere wurden thyreoidektomiert, die anderen dienten als Kontrolltiere. Zu Kontrollversuchen verwandte ich ausschließlich Kaninchen, die aus dem gleichen Wurf stammten, das gleiche Gewicht und dieselbe Haarfarbe hatten, wie die thyreoidektomierten Tiere. Außer diesen Kontrolltieren, die gewissermaßen als parallele Normalkontrollen galten, wurde in drei Fällen auch bei den später thyreoidektomierten Tieren vor der Operation je ein Normalversuch vorgenommen, um Vergleiche auch bei ein und demselben Tiere vor und nach der Entwicklung des hypothyreoiden Zustandes anstellen zu können.

Die Quellversuche wurden folgendermaßen ausgeführt: Dem Tiere wurden je nach dem Körpergewicht 5—8 ccm. einer 25%igen Urethanlösung subkutan eingespritzt. Meist genügte diese Urethanmenge zur Narkose. In einigen Fällen mußten noch einige Tropfen Äther gegeben werden. Sobald das Tier schlief, wurde es auf das Operationsbrett gespannt. Rechts oder links von der Mittellinie wurden am Bauch die Haare unter sorgfältiger Vermeidung jeder Hautverletzung rasiert. Dann exzidierte ich im Bereiche der rasierten Hautfläche ein etwa 3 cm langes und 1 cm breites Hautstückchen und vernähte die Hautwunde.

Vom exzidierten Hautstück wurde das Unterhautzellgewebe sorgfältig abpräpariert, das Hautstückchen möglichst rasch in ein Wägegläschen mit eingeschliffenem Glasstopfen verbracht und auf der analytischen Wage gewogen. Die Anfangsgewichte der Hautstücke betrugen 0,15—1,37 g. Nach Feststellung der Anfangsgewichte kamen die frischen Hautstücke in Glasgefäße, die mit 1/10n Salzsäure gefüllt waren; die Gefäße wurden mit eingeschliffenem Glasstopfen verschlossen und in den Brutschrank (37°) gestellt. Nunmehr

wurden die Hautstücke in bestimmten Zeitabständen wiederholt gewogen, nach jeder Wägung wieder in die Salzsäure eingelegt und in den Brutschrank gestellt. Vor jeder Wägung wurde die Oberfläche der Hautstücke zwischen zwei Filterpapierstreifen getrocknet, bei sorgfältiger Vermeidung jedes stärkeren Druckes um ein Auspressen vom Quellwasser zu vermeiden. Nach Verbringung der Hautstücke in das Wägegläschen wurde noch einige Minuten gewartet, damit es die Temperatur des Wägezimmers annehme.

In den meisten Versuchen habe ich die Wägungen 3, 6, 18, 21, 24, 27, 30 und 48 Stunden nach Beginn des Versuches vorgenommen. Das Gewichtsmaximum war bereits nach 6 Stunden, nur in einem Falle nach 24 Stunden erreicht. Nach dieser Zeit verminderte sich das Gewicht des Hautstückchens offenbar infolge der digerierenden Wirkung der Salzsäure. Bereits nach 18 Stunden konnte ich kleine Hautfetzchen in der Flüssigkeit beobachten, ein Zeichen dafür, daß nunmehr der Quellwirkung der Salzsäure ihre hydrolytische bzw. mazerierende Wirkung entgegenarbeitet.

Als ein Beispiel der normalen Quellversuche führe ich folgendes Versuchsprotokoll an:

Normalversuch Nr. 5.

Kaninchen Nr. 80, männlich, hellgrau 1980 g.

3. Januar 1927.

12 Uhr subkutane Injektion von 8 ccm. einer 25%igen Urethanlösung zur Narkose.

2 Uhr: Thyreoidektomie. Unmittelbar anschließend Exzision eines Hautstückchens aus der Bauchwand links von der Mittellinie.

2 Uhr 30: Wägung des Hautstückchens im frischen Zustande: 0,7558 g.

Nach der Wägung Einlegen in 1/10n Salzsäure. Brutschrank 37°. Den Verlauf des Quellungsversuches zeigt Tab. I.

Es wurden insgesamt 13 solche Normal-Quellversuche an zehn Tieren vorgenommen, davon wurden drei nachträglich thyreoidektomiert. In zwölf Versuchen wurde das Gewichtsmaximum nach sechs Stunden beobachtet. Nur in einem Falle — wie erwähnt — stieg das Gewicht noch weiter und erreichte sein Maximum erst nach 24 Stunden.

In diesem Falle lag die Temperatur des Brutschrankes etwas unter 37° C. Darauf dürfte der verlangsamte Verlauf der Quellversuche beruhen. Das gleiche beobachtete ich bei

einem parallelen Versuch an einem thyreoidektomierten Tier bei der gleichen Brutschranktemperatur. Man ersieht hieraus, wie hoch der Einfluß der Temperatur bei derartigen Quellversuchen einzuschätzen ist.

Tab. I.

Zeit	Stunden nach Beginn des Versuches	Gewicht des Hautstückes in g	Gewichtszunahme in g	Gewichtszunahme in % des Anfangsgewichtes
3. I. 5h 30′	3	1,4975	0,7417	+ 98%
8h 30′	6	1,5385	0,8827	+ 104%
4. I. 8h 30′	18	1,1414	0,3856	+ 51%
11h 30′	21	1,1900	0,4342	+ 57%
2h 30′	24	1,1384	0,3826	+ 51%
5h 30′	27	1,1680	0,4122	+ 55%
8h 30′	30	1,1807	0,4249	+ 56%
5. I. 11h 30′	45	0,9515	0,1957	+ 26%
4h 30′	50	0,9551	0,1993	+ 26%

Die erzielten Gewichtsmaxima der 13 Versuche sind in der Tabelle II zusammengefaßt.

Überblicken wir die Tabelle der Maxima, so fällt zunächst auf, daß die Schwankungen in den Prozenten der Gewichtszunahme recht groß sind, ja, daß die Unterschiede untereinander mehr als 100% betragen. Suchen wir nach der Ursache dieser Ungleichmäßigkeit, so ist zunächst der erste Gedanke, daß das doch recht schwankende Anfangsgewicht daran Schuld sein könnte, in dem Sinne, daß kleine Stückchen mehr quellen als große. Ein Blick auf die Tabelle belehrt uns, daß eine strenge Parallelität zwischen Größe des Gewebstückes und seinem Quellvermögen jedenfalls nicht besteht. Allerdings finde ich in jenen Fällen, in welchen ich den normalen Quellversuch an ein und demselben Tiere zweimal hintereinander vornahm, nämlich bei den Tieren 6, 48 und 52, daß die kleinen Stücke stärker quellen, als die großen. Doch liegen zwischen den zwei Exzisionen drei, acht bezw. sechs Wochen, so daß auch hier der Einfluß der Entwicklung, des augenblicklichen Ernährungszustandes usw. nicht ausgeschlossen werden kann. Beachten wir, daß z. B. ein Hautstückchen mit dem minimalen Anfangsgewicht von 0,1502 eine

Gewichtszunahme von 150 aufweist (Versuchstier Nr. 14), dagegen das Hautstückchen mit dem $6^1/_2$mal größeren Gewicht von 0,9747 (Versuchstier Nr. 54) um 177% seines Gewichtes zunimmt, so ist es klar, daß die Größe bzw. der Umfang des Hautstückchens für die Quellgröße keine ausschlaggebende Bedeutung hat. Ich habe das vorliegende Material sorgfältig darauf geprüft, ob Alter, Geschlecht,

Tab. II.

Versuchstier Nr.	Anfangsgewicht in g	Gewicht nach 6 Stunden in g	Gewichtszunahme in % des Anfangsgewichtes
14	0,1502	0,3760	+ 150%
78	0,5095	1,1091	+ 118%
15	0,5939	1,6031	+ 170%
52	0,4926	1,0794	+ 119%
80	0,7558	1,5385	+ 104%
48	0,9988	1,7969	+ 80%
1	0,4106	0,9308	+ 127%
50	0,8947	2,2505	+ 152%
6	1,3693	2,7118	+ 98%
54	0,9747	2,6991	+ 177%
52	0,3885	1,0769	+ 177%
48	0,3750	0,9477	+ 153%
6	0,7372	2,0015*	+ 171%*
Mittelwert	0,6654		+ 138,1%

Körpergewicht, Rasse, Haarfarbe der Versuchstiere in irgend eine Beziehung gebracht werden könnten mit den Schwankungen der Quellgröße; das ist aber nicht der Fall. Wir müssen uns einstweilen mit der Feststellung begnügen, daß die Quellgröße individuell und auch bei ein und demselben Tiere zu verschiedenen Zeitpunkten unter gleichbleibenden experimentellen Bedingungen sehr verschieden ist, bzw. von Bedingungen abhängt, die wir garnicht kennen. Für das weitere Experimentieren bedeutet dieser Umstand die Notwendigkeit zahlreicher Parallelversuche, wenn man reelle Normalwerte erhalten will.

[1]) Maximum nach 24 Stunden. Nach 6 Stunden betrug die Gewichtszunahme nur 140%.

Es fällt bei meinen Normalversuchen auf, daß der maximale Wert von +170 bis +180% in vier Fällen erreicht und in drei Fällen nahezuerreicht wird, so daß man den Eindruck gewinnt, als würde hier ein gewisses Maximum erstrebt, welches oft erreicht, aber nicht überschritten wird. Wie dem auch sein mag, weist unsere Tabelle keinen einzigen Normalfall auf, in dem der prozentuelle Gewichtszunahme mehr als 180% beträgt.

Und nun zu den Versuchen an thyreoidektomierten Tieren. Die Thyreoidektomie wurde in Urethannarkose ausgeführt. Das narkotisierte Tier wurde auf das Operationsbrett gespannt, die Halsgegend mit Schwefelbaryum enthaart, mit Alkohol und Jodtinktur desinfiziert. Durch einen vertikalen Schnitt in der Mittellinie und Auseinanderhalten der beiden Wundränder mit stumpfen Haken, habe ich das Operationsfeld freigelegt und das Bindegewebe um die Trachea herum sorgfältig abpräpariert bis die an beiden Seiten der Luftröhre gelegenen, flachen Schilddrüsenlappen frei vorlagen. In einzelnen Fällen waren die unteren Pole so tief gelegen, daß eine Durchtrennung der Mm. sternocleidomastoidei notwendig wurde. In jedem Falle habe ich die Trachea auch von ihrer hinteren Unterlage abpräpariert, so daß sie frei nach oben abgehoben werden konnte. Nur auf diese Weise konnte ich mich überzeugen, daß die Exstirpation eine vollständige war, denn die Schilddrüsenlappen biegen sich häufig nach hinten, der Rundung der Trachea folgend. Die Hinterlassung eventuell vorhandener unregelmäßig zerstreuter Schilddrüsenkeime war natürlich nicht zu vermeiden. Die Operationswunde wurde sodann schichtenweise zugenäht. Als sehr wichtig erwies sich die Verbringung der Tiere in ein gut geheiztes Zimmer unmittelbar nach der Operation. Drei Tiere habe ich zwei bis fünf Tage nach der Operation verloren, anscheinend nur, weil sie nach der Operation in den kühlen Tierstall gebracht worden sind. Die später operierten und nach der Operation warmgehaltenen Tiere haben die Operation gut ausgehalten. Ihre Freßlust hat sich nicht vermindert, immerhin haben sie 100—200 g innerhalb drei bis acht Wochen nach der Operation abgenommen. Die Wundheilung ist in jedem Falle glatt vor sich gegangen.

Die Exzision der Hautstücke und die anschließenden Quellversuche wurden 3, bzw. 6, bzw. 7, bzw. 8 Wochen nach der Schilddrüsenexstirpation vorgenommen. Bei Prüfung der Resultate dieser Quellversuche ist zunächst fest-

zustellen, daß der zeitliche Verlauf der Hautquellung bei diesen Tieren mit dem der normalen Versuche völlig identisch verlaufen ist. Auch hier habe ich das Maximum der Quellung nach sechs Stunden beobachtet, nur in einem Falle, bei welchem die Temperatur des Brutschrankes unter 37° gelegen war, wurde das Maximum erst nach 24 Stunden beobachtet. Der Gewichtsverlust, der sich infolge der digerierenden Wirkung der Salzsäure einstellte, verlief qualitativ genau so wie bei den Normalversuchen (vergl. Tabelle I). Dagegen war das Quellungsmaximum in jedem Falle höher, als die höchsten Werte der Normalkontrollen.

Tab. III.

Versuchstier Nr.	Zeitspanne zwischen Thyreoidektomie und Quellversuch in Wochen	Anfangsgewicht in g	Gewicht nach 6 Stunden in g	Gewichtszunahme in % des Anfangsgewichtes
54	3	0,9425	3,0082	+ 219%*
4	6	0,4230	1,4758	+ 249%
15	6	0,3192	0,9440	+ 196%
5	7	0,5303	1,6351	+ 208%
80	8	0,3797	1,1235	+ 195%
Mittelwert		0,5189		+ 213,4%

Aus der Tabelle III ersehen wir, daß das Maximum der Gewichtszunahme der Haut thyreoidektomierter Tiere in jedem Falle über 190% des Anfangsgewichtes betragen hat. Der Mittelwert dieser Maxima beträgt 213,4%. Wenn wir diese Zahl mit dem Mittelwert der Normalversuchs-Maxima (138,1%) vergleichen, so können wir sagen, daß dieser Unterschied zweifellos weit außerhalb der Fehlergrenzen der Methode gelegen ist. — Besonders betonen möchte ich, daß auch der höchste Normalwert den niedrigsten Wert beim operierten Tier nicht erreicht hat, daß sich also nicht nur eine auf Grund der Mittelwertberechnung feststellbaren Durchschnittserhöhung der Quellbarkeit, sondern auch eine absolute Zunahme der Quellwerte nach der Operation sich einstellt. Die vor und nach der Operation geprüften drei Tiere zeigten folgende Verhältnisse:

[1]) Bei dem Tier Nr. 54 wurde das Maximum nach 24 Stunden erreicht. Nach sechs Stunden betrug die Gewichtszunahme nur 192%.

Tab. IV.

Tier Nr.	Zeitspanne zwischen Thyreoidektomie und zwei Quellversuchen in Wochen	Quellmaximum vor der Thyreoidektomie in % des Anfangsgewichtes	Quellmaximum nach der Entwicklung des thyreopriven Zustandes in % des Anfangsgewichtes
54	3	+ 177%	+ 219%
15	6	+ 170%	+ 196%
80	8	+ 104%	+ 195%

Zur Vorsicht mahnt allerdings der Umstand, daß auch unter normalen Bedingungen die Quellbarkeit der Haut bei ein und demselben Tier zu verschiedenen Zeiten verschieden befunden worden ist. Dabei ist jedoch, wie betont, ein gewisses Maximum nicht überschritten worden, während unter den thyreoidektomierten Tieren auch jene mit einer Erhöhung der Quellbarkeit ihrer Haut auf die Operation reagierten, die schon vorher eein verhältnismäßig hohes Quellvermögen zeigten. — Auf einer Differenz der Anfangsgewichte der Hautstückchen kann die Quellungszunahme keinesfalls beruhen. Denn erstens sehen wir auch bei den operierten Tieren keine Beziehungen zwischen Anfangsgewicht und Quellungsgrad. Zweitens beträgt der Mittelwert der Anfangsgewichte bei den operierten Tieren 0,5189, bei den Normaltieren 0,6654, ein Unterschied, der nach meinen Erfahrungen kaum in Betracht kommen dürfte.

Entquellung.

Außer der Quellung in Salzsäure habe ich auch die Entquellung der Haut thyreoidektomierter Tiere in absolutem Alkohol geprüft und mit normalen Verhältnissen verglichen.

Zunächst habe ich dazu die in Salzsäure gequollenen und mazerierten Hautstücke verwendet, und zwar wurden diese Stücke, nachdem sie bereits 48—52 Stunden in Salzsäure gelegen waren, in absoluten Alkohol verbracht und in bestimmten Zeitabständen gewogen und solange im Alkohol gehalten, bis Gewichtskonstanz eingetreten war. Bei dieser Versuchsreihe hat natürlich der verschiedene Grad der Mazeration und die verschiedenen Mengen des noch verbliebenen Quellwassers störend eingewirkt. Immerhin glaube ich aus dem Endstadium der Entquellung gewisse Schlüsse ziehen zu können. Ich gebe das Resultat dieser Entquellungs-

versuche in tabellarischer Form wieder (Tab. V, VI.). Aus den Tabellen V und VI ersehen wir, daß beim Beginn der Quellversuche die Hautstückchen thyreoidektomierter Tiere wesentlich stärker gequollen waren, als die Normalkontrollen. Im Mittel haben die normalen Hautstückchen an Wasser

Tab. V.

Die Hautstücke waren vor der Verbringung in absoluten Alkohol 48 bzw. 52 Stunden in 1/10n Salzsäure gelegen.

Entquellungsversuch an normaler Haut.

Tier Nr.	Anfangsgewicht vor der Quellung mit Salzsäure in g	Vor Einlegen in abs. Alkohol		Endausgang. Nach Verweilen des Hautstückes in abs. Alkohol bis zur Gewichtskonstanz.		
		Abs. Gewicht in g	Die in der Salzsäure stattgefundene Gewichtszunahme bezw. Abnahme in % des Anfangsgewichtes	Abs. Gewicht in g	Gewichtsabnahme in % des Anfangsgewichtes	Gewicht des Hautstückes in % des Anfangsgewichtes
14	0,1502	0,1306	— 13,1%	0,0763	— 36%	51
78	0,5095	0,8340	+ 64%	0,4292	— 79%	84
15	0,5939	0,8592	+ 45%	0,3368	— 106%	57
52	0,4926	0,7489	+ 52%	0,3201	— 87%	65
50	0,8947	1,3625	+ 52%	0,6083	— 84%	68
6	1,3693	1,2847	— 6,18%	0,5696	— 52%	42
52	0,3885	0,7791	+ 101%	0,3599	— 108%	92
80	0,7558	0,9551	+ 26%	0,4806	— 63%	63
48	0,9988	1,2058	+ 23%	0,6211	— 59%	62
1	0,4106	0,5349	+ 30%	0,2884	— 60%	68
54	0,9747	0,8637	+ 91%	0,8909	— 99%	91
48	0,3750	0,5654	+ 51%	0,2482	— 84%	66
6	0,7372	1,4183	+ 92%	0,5147	— 122%	69
Mittelwert	0,6654	0,9648	+ 45,21%	0,4477	79,9%	67,5

45,21%, die Stückchen von der thyreoidektomierten Tieren 95% ihres Anfangsgewichtes aufgenommen. Diesem Umstand ist es zuzuschreiben, daß die „Myxödem-Stückchen" (immer auf das Anfangsgewicht bezogen) im Entquellungsversuch mehr Wasser abgegeben haben, als die Normalkontrollen. Die Normalkontrollen haben im Alkohol an Wasser im Durch-

schnitt rund 80%, die „myxödematösen“ Stücke rund 116,5% ihres Anfangsgewichtes abgegeben. Dieses Resultat läßt sich mit anderen Worten folgendermaßen ausdrücken: die Haut thyreoidektomierter Tiere nimmt zwar bei der Säurequellung besonders leicht Wasser auf, gibt aber das aufgenommene Wasser an entquellende Medien ebenso leicht wieder ab. Betrachten wir aber vergleichsweise die letzte Kolumne in Tabelle V und VI, so ersehen wir, daß das eigene Wasser der Haut von der Haut thyreoidektomierter Tiere in entquellenden Medien im Durchschnitt mehr festgehalten

Tab. VI.

Entquellungsversuch an „myxödematöser Haut“.

Tier Nr.	Anfangsgewicht vor der Quellung mit Salzsäure in g	Vor Einlegen in abs. Alkohol		Endausgang Nach Verweilung des Hautstückes in abs. Alkohol bis zur Gewichtskonstanz		
		Abs. Gewicht in g	Die in der Salzsäure stattgefundene Gewichtszunahme bezw. Abnahme in % des Anfangsgewichtes	Abs. Gewicht in g	Gewichtsabnahme in % des Anfangsgewichtes	Gewicht des Hautstückes in % des Anfangsgewichtes
4	0,4230	0,7603	+ 80%	0,3438	— 98%	91
5	0,5303	0,8156	+ 54%	0,3520	— 7%	66
15	0,3192	0,6797	+ 113%	0,3011	— 118%	94
54	0,9425	2,4544	+ 160%	1,0218	— 152%	108
80	0,3797	0,6488	+ 70%	0,2608	— 128%	68
Mittelwert	0,5189	0,8718	+ 95%	0,2559	— 116,4%	83,5%

wird, als das der Normaltiere. Die Zahlen dieser Rubrik sagen nämlich aus, wieviel Prozent vom ursprünglichen Gewicht des Hautstückchens zurückgeblieben ist, nachdem der Alkohol kein Wasser mehr zu entziehen vermochte. Sowohl bei den normalen Tieren, wie bei den thyreoidektomierten war nämlich am Schlusse des Entquellungsversuches ein absoluter Gewichtsverlust eingetreten. Der Alkohol hat also in jedem Falle (wenn wir von der mazerierenden Wirkung der Salzsäure absehen wollen) nicht nur Quellwasser, sondern auch Gewebewasser der Haut entzogen, von den normalen Tieren aber in höherem Grade als von den operierten Tieren. Bei den normalen Tieren waren am Schluß des

Versuches 67,5% des ursprünglichen Gewichtes verblieben, d. h. der Alkohol hat an Gewebewasser 32,5% des Anfangsgewichtes entzogen. Bei den thyreoidektomierten Tieren betrug die prozentuale Menge dieses entzogenen Gewebewassers kaum die Hälfte davon, nämlich 16,5% des Anfangsgewichtes. Man könnte also auf Grund dieser Versuchsreihe annehmen, daß das Gewebewasser bei Einwirkung entquellender Agentien von der myxödematösen Haut besser zurückgehalten wird, als von der Normalhaut. Dieses Resultat würde den Anschauungen entsprechen, die Eppinger von der myxödematösen Haut entwickelt hat.

Indessen glaube ich mich auf die Durchschnittswerte wie sie in Tabelle V und VI berechnet sind, nicht verlassen zu können, weil die Ergebnisse der einzelnen Normalversuche untereinander äußerst schwankend sind. Wir finden z. B. unter den Normalhautstückchen solche, bei denen am Schluß des Entquellungsversuches noch 91% und 92% des Anfangsgewichtes verblieben sind, dagegen bei den „myxödematösen Hautstückchen" solche, bei denen nur 66% und 68% des Anfangsgewichtes wiedergefunden worden sind. Wären durch Zufall nur diese zwei Versuchsresultatspaare zur Beobachtung gelangt, so hätte sich gerade das umgekehrte Resultat ergeben, wie es aus den Durchschnittszahlen hervorgeht. Es ist ohne weiteres zuzugeben, daß bei den vorhandenen großen Schwankungen die Zahl meiner Versuche nicht ausreicht, um daraus sichere Schlüsse ziehen zu können. Dazu wären viel größere Versuchsreihen erforderlich. Sicher ist hier auch der Gewichtsverlust, den die digerierende Wirkung der Salzsäure verursacht, ein störendes Moment.

Um wenigstens diejenigen Schwankungen, die sich aus der Verschiedenheit der vorausgehenden Säurequellung und Mazeration ergeben können, zu vermeiden, habe ich vergleichende Entquellungsversuche ohne vorangehende Säurequellung bei einem normalen und bei einem operierten Tier angestellt. Die frisch exzidierten Hautstückchen kamen sofort in absoluten Alkohol und wurden in bestimmten Zeitabständen gewogen, bis Gewichtskonstanz eintrat. (Tab. VII).

Dieser Versuch zeigt gar keinen Unterschied im Verhalten der Haut normaler und thyreoidektomierter Tiere. Die Entquellungskurve ist in beiden Fällen innerhalb der Fehlergrenzen völlig übereinstimmend. Ich muß demnach annehmen, daß die Unterschiede, die beim Vergleich der

Tabelle V und VI zum Ausdruck kommen, entweder nur auf Zufall beruhen, oder wenn eine geringere Entquellungstendenz der myxödematösen Haut der Kaninchen überhaupt existiert, so diese nur nach vorangehender Quellung experimentell nachweisbar ist.

Tab. VII.

Tier Nr.	Das Gewicht des Hautstückes vor Einlegen in abs. Alkohol in g	Verstrichene Zeit nach Einlegen in abs. Alkohol in Stunden	Verbliebenes Gewicht nach der Entquellung in abs. Alkohol	
			in g	in % des Anfangsgewichtes
48	0,5190	—	—	—
Normales		nach 20 Std.	0,3470	+ 66,9%
Kontrolltier		„ 44 „	0,3501	+ 67,4%
		„ 68 „	0,3468	+ 66,8%
		„ 92 „	0,3457	+ 66,6%
Mittelwert				+ 67,2%
80	0,5113	—	—	—
vor 8 Wochen		nach 20 Std.	0,3426	+ 67,0%
thyreoidektomiertes		„ 44 „	0,3407	+ 66,6%
Tier		„ 68 „	0,3360	+ 65,7%
		„ 92 „	0,3345	+ 65,7%
Mittelwert				+ 66,2%

Aus diesem Grunde habe ich noch Versuche in der Weise angestellt, daß die Hautstückchen nur auf sechs Stunden in Salzsäure gelegt worden sind, um sie in unmittelbarem Anschluß daran in absoluten Alkohol zu verbringen. Von dieser Versuchsanordnung erhoffte ich bei möglichster Vermeidung der Säuremazeration starke Quellung unter gleichbleibenden Bedingungen zu erzielen. Ich sehe von einer zahlenmäßigen Wiedergabe dieser Versuche ab, da sich dabei kein Unterschied im Entquellungsprozeß zwischen der Haut normaler und thyreoidektomierter Tiere ergeben hat. Vielleicht beruhen meine schwankenden, zum Teil sogar sich widersprechenden Resultate bei der Entquellung darauf, daß die von mir gewählten Versuchstiere, Kaninchen, zu myxödematösen Hautveränderungen wenig Neigung zeigen (vergleiche

Eppinger), und daß bei ihnen die Ausfallserscheinungen nach Exstirpation der Schilddrüse im allgemeinen nicht besonders auffällig sind. Vielleicht würden sich bei Versuchen an menschlicher Myxödenhaut deutlichere Unterschiede auch in bezug auf die Entquellung ergeben.

Quantitative Bestimmung des Haarfettes.

Es ist mir bei meinen operierten Tieren aufgefallen, daß ihr Fell einige Wochen nach der Operation eine trockene und glanzlose Beschaffenheit annahm. Diese Beobachtung gab die Veranlassung zur Prüfung des Fettgehaltes der Haare.

0,8—1,3 g Haare wurden in frischem Zustande gewogen, in einem kleinen Soxleth-Apparat quantitativ extrahiert, der Ätherextrakt im Vakuum eingedampft und das Fett im Leuchtgasstrom bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und gewogen.

Im ganzen habe ich Versuche an den Haaren von zwei operierten und vier normalen Tieren vorgenommen. Der Fettgehalt der Haare bei normalen Tieren schwankte zwischen 1,34—2,5%, bei thyreoidektomierten Tieren zwischen 1,35 bis 3,91%. Eine Abnahme des Fettgehaltes bei thyreoidektomierten Tieren hat sich also nicht ergeben. Ob eine Vermehrung tatsächlich vorhanden ist, kann aus meinen Versuchen nicht entschieden werden.

Zusammenfassung.

Auf Grund der Angaben von Magnus, Eppinger, Schade und Königstein über die Wasseraufnahmefähigkeit der Haut und ihre Beeinflussung durch das Schilddrüsenhormon habe ich Quellversuche mit der Haut thyreoidektomierter Kaninchen angestellt. In Übereinstimmung mit Königstein fand ich bei thyreoidektomierten Tieren eine stärkere Quellbarkeit in Säuren, als bei normalen Tieren. Das Maximum der Gewichtszunahme von Hautstückchen in 1/10n Salzsäure bei 37° betrug bei den nicht operierten Tieren 138,0%, bei den operierten Tieren 213,4%. Auch der höchste Wert bei Normaltieren hat den niedrigsten Wert bei den operierten Tieren nicht erreicht; es handelt sich also nicht nur um eine auf Grund der Mittelwertberechnung feststellbare Durchschnittserhöhung der Quellbarkeit, sondern um eine absolute Zunahme der Quellwerte nach der Operation. Diese erhöhte Quellbarkeit der Haut bei Schilddrüsenmangel dürfte für das klinische Bild des Myxödems beim Menschen

von Bedeutung sein. — Mein Versuchsresultat läßt sich gut in den Rahmen der Anschauungen der oben genannten Autoren einfügen. Mit Schade müssen wir annehmen, daß die Quellbarkeitserhöhung myxödematöser Haut auf Zustandsänderungen der kollagenen Fasern der Cutis beruht.

Aus einer Versuchsreihe bei der Entquellung der Hautstückchen thyreoidektomierter Kaninchen in absolutem Alkohol schien hervorzugehen, als würde die Haut bei Schilddrüsenmangel das Gewebewasser besser festhalten als die Haut normaler Tiere. Doch konnte in weiteren Versuchen diese Beobachtung nicht erhärtet werden. Vielleicht ließen sich bei anderen Versuchstieren und mit der myxödematösen Haut bei Menschen eindeutigere Ergebnisse auch in bezug auf die Entquellung erzielen.

Eine Abnahme der Haarfettproduktion bei schilddrüsenlosen Tieren konnte auf experimentellem Wege nicht festgestellt werden.

*

Zum Schluß obliegt mir noch die angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. A. Jesionek und Herrn Priv.-Doz. Dr. St. Rothman für die Überlassung des Materials und für die Unterstützung bei der Bearbeitung des Themas meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

W. Engels: Die Bedeutung der Gewebe als Wasserdepot. Arch. f. exp. Path. und Pharm., Bd. 51 (1904).

H. Eppinger: Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems. Berlin (1917).

H. Königstein: Wien. klin. Woschr. Nr. 27, 1926. Referiert im Hautzentralblatt 21 (1927).

R. Magnus: Entstehung der Hautödeme bei experimenteller hydrämischer Plethora. Arch. f. ex. Path. u. Pharm. (1899).

Padtberg, J. H.: Die Bedeutung der Gewebe als Chlordepot. Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 63 (1910).

S. Sakata, Über Änderung der Chlor -und Wasserverteilung im tierischen Körper unter Coffeinwirkung. Arch. f. exp. Path. und Pharm., Bd. 105 (1925).

H. Schade und H. Meinschel: Über die Gesetze der Gewebsquellung und ihre Bedeutung für klinische Fragen. Zeitschrift f. klin. Med., Bd. 96 (1923).

R. Siebeck: Über den Salz- und Wasserwechsel bei Nierenkrankheiten. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 137 (1921).

Tobler-Bessau: Allg. Path. Physiol. d. Ernährung und des Stoffwechsels im Kindesalter, Wiesbaden (1904), zitiert nach W. H. Veil: Die Physiol. u. Pathol. d. Wasserhaushaltes. Ergebn. d. inn. Med. und Kinderheilk., Bd. 23 (1923).

Lebenslauf.

Geboren am 21. April 1904 in Oradea (Siebenbürgen). Die Volksschule habe ich in Großwardein absolviert, dort auch das premonstratenser Obergymnasium besucht und im Jahre 1922 das Reifezeugnis erworben.

Im Wintersemester 1922/23 studierte ich an der Universität zu Wien. Vom Sommersemester 1923 bis Winter-Semester 1925/26 studierte ich an der Hessischen Landes-Universität zu Gießen. Im Sommersemester 1926 übersiedelte ich auf die Hamburger Universität. Seit dem Wintersemester 1926/27 studiere ich wieder in Gießen. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im Wintersemester 1924/25.